

Requested Patent: WO03010135A1

Title: NOVEL PHENYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES ;

Abstracted Patent: WO03010135 ;

Publication Date: 2003-02-06 ;

Inventor(s):

YOSHIMURA TOSHIHIKO (JP); CHIBA AKIRA (JP); SAGI KAZUYUKI (JP); IZAWA HIROYUKI (JP); MURATA MASAHIRO (JP); OKUZUMI TATSUYA (JP) ;

Applicant(s):

YOSHIMURA TOSHIHIKO (JP); CHIBA AKIRA (JP); SAGI KAZUYUKI (JP); AJINOMOTO KK (JP); IZAWA HIROYUKI (JP); MURATA MASAHIRO (JP); OKUZUMI TATSUYA (JP) ;

Application Number: WO2002JP07543 20020725 ;

Priority Number(s): JP20010225749 20010726 ;

IPC Classification:

C07C275/42; C07D239/80; A61K31/235; A61K31/517; A61P1/00; A61P1/04; A61P3/10; A61P9/00; A61P9/10; A61P11/06; A61P17/06; A61P19/02; A61P25/00; A61P29/00; A61P35/00; A61P35/04; A61P37/00; A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00

Equivalents: ;

ABSTRACT:

Phenylpropionic acid derivatives represented by the general formula  $\text{I}$ , wherein A is a group represented by the general formula  $\text{II}$ , or the likesemi; R<sub>10</sub> to R<sub>13</sub> are each hydrogen or the likesemi; Arm is a benzene ring or the likesemi; R<sub>9</sub> is oxygen or the likesemi; B is hydroxyl or the likesemi; D is optionally substituted aryl or the likesemi; E is C=O or CHOHsemi; G<sub>minus</sub> is CH<sub>2</sub> or C=CHsemi; and J and J<sub>prime</sub> are each hydrogen or the likesemi; The derivatives  $\text{I}$  exhibit  $\alpha_4\beta_1$  integrin inhibiting activity and are useful as therapeutic or preventive agents for various diseases in which  $\alpha_4\beta_1$  integrin participates; inflammatory diseases in which integrin $\alpha_4\beta_1$  dependent adhesion participates;

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年2月6日 (06.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/010135 A1(51) 国際特許分類: C07C 275/42,  
C07D 239/80, A61K 31/235, 31/517, A61P 1/00, 1/04,  
3/10, 9/00, 9/10, 11/06, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 35/00,  
35/04, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07543

(22) 国際出願日: 2002年7月25日 (25.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-225749 2001年7月26日 (26.07.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株  
式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031  
東京都中央区京橋1丁目1番1号 Tokyo (JP).

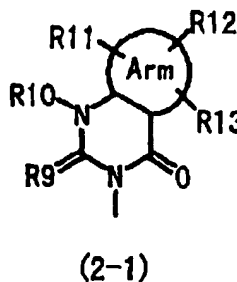
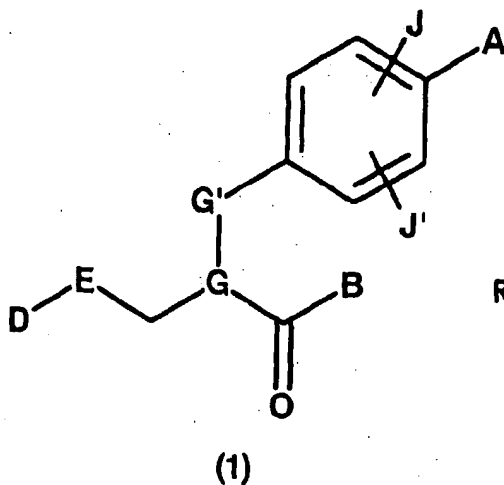
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 千葉 明  
(CHIBA, Akira) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市  
川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa  
(JP). 鷺 和之 (SAGI, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒210-0801 神  
奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内  
Kanagawa (JP). 吉村 敏彦 (YOSHIMURA, Toshihiko)  
[JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町  
1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 奥住 竜哉  
(OKUZUMI, Tatsuya) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa  
(JP). 井澤 裕之 (IZAWA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒210-0801  
神奈川県 川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会  
社内 Kanagawa (JP). 村田 正弘 (MURATA, Masahiro)  
[JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県 川崎市川崎区鈴木町  
1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).(74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒  
100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新  
東京ビル Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: NOVEL PHENYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規フェニルプロピオン酸誘導体

(57) Abstract: Phenylpropionic acid  
derivatives represented by the general  
formula (1): (1) (2-1) [wherein A is a  
group represented by the general formula  
(2-1) or the like; R10 to R13 are each  
hydrogen or the like; Arm is a benzene  
ring or the like; R9 is oxygen or the like;  
B is hydroxyl or the like; D is optionally  
substituted aryl or the like; E is C=O  
or CHOH; G-G' is CH-CH2 or C=CH;  
and J and J' are each hydrogen or the  
like]. The derivatives (1) exhibit  $\alpha 4$   
integrin inhibiting activity and are useful  
as therapeutic or preventive agents for  
various diseases in which  $\alpha 4$  integrin  
participates, e.g., inflammatory diseases  
in which integrin-dependent adhesion  
participates.

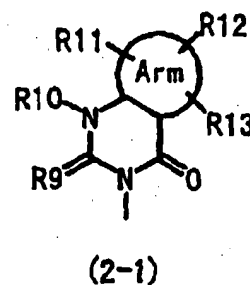
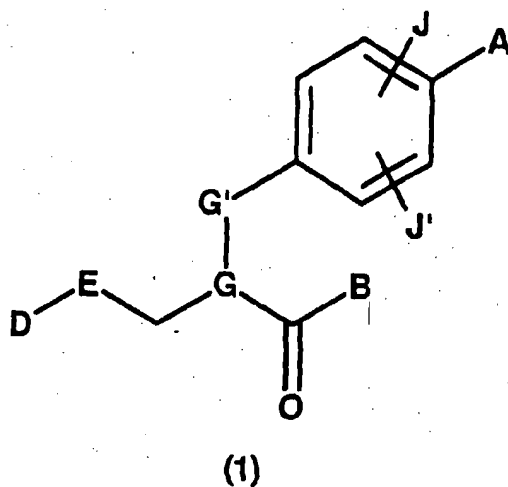
[続葉有]



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

下記一般式(1)で示されるフェニルプロピオン酸誘導体。



[式中、Aは一般式(2-1)等を表し、R10～R13は水素原子等を表し、Armはベンゼン環等であり、R9は酸素原子等を表し、Bはヒドロキシ基等を表し、Dは置換基を有していてもよいアリアル基等を表し、EはC=O、CHOHのいずれかを表し、G-G'はCH-CH<sub>2</sub>またはC=CHを表し、J及びJ'は水素原子等を表す。]

一般式(1)で示されるフェニルプロピオン酸誘導体は、 $\alpha$ 4インテグリン阻害活性を示し、これを $\alpha$ 4インテグリンに関与する各種疾患、例えばインテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患等の治療剤または予防剤として用いる。

## 明細書

## 新規フェニルプロピオン酸誘導体

## 発明の背景

本発明は新規なフェニルプロピオン酸誘導体及び医薬品としてのフェニルプロピオン酸誘導体の使用に関するものである。 $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶などの時に、 $\alpha 4$ インテグリンの関与が示されており、本発明の化合物はその $\alpha 4$ インテグリンに対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬または予防薬として有用な化合物に関する。

炎症反応において、組織が微生物の進入を受けたり損傷を受けた場合、微生物の排除や損傷組織の修復に白血球が重要な役割を果たすことは広く一般に認識されている。また、この際通常血液中を循環している白血球が血管壁を通り抜け、障害を受けた組織中へ新規に補充される必要があることも広く一般に認識されている。白血球の血管内から組織中への浸潤は、白血球上に発現される一群のヘテロ二量体タンパク質であるインテグリン分子により担われることが明らかにされている。インテグリン分子はその使用する $\beta$ 鎖により少なくとも8つのサブファミリー( $\beta 1 \sim \beta 8$ サブファミリー)に分類されるが、その代表的なものとしては、主にコラーゲン、フィブロネクチン等の細胞外マトリックスへの細胞成分の接着に作用する $\beta 1$ 、 $\beta 3$ サブファミリー、免疫系の細胞—細胞間接着に作用する $\beta 2$ サブファミリー、そして主に粘膜系組織への白血球の浸潤に関与する $\beta 7$ サブファミリーが知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol.72:325-380,1999)

。前述の $\alpha 4$ インテグリンとしては、この内 $\beta 1$ サブファミリーに属し $\alpha 4 \beta 1$ 鎖よりなるVLA-4(very late antigen-4)分子及び $\beta 7$ サブファミリーに属し $\alpha 4 \beta 7$ 鎖よりなるLPAM-1(lymphocyte Peyer's patch HEV adhesion molecule-1)分子の2種類が知られている。血中に循環している白血球の多くは通常、血管内皮細胞に対しての接着親和性は低く血管外へは移動出来ない。しかしながら、T細胞、B細胞を中心とするリンパ球は生理的条件下において血流中より血管壁を通過しリンパ組織へ移動後、リンパ管を経て再び血流中に戻る、いわゆるリンパ球ホーミングと言われる現象により血管外への移動を行う。LPAM-1分子は、パイエル板等の腸管リンパ組織へのリンパ球ホーミングに関与することが知られている(Butcher et al. Adv. Immunol. 72:209-253, 1999)。一方、炎症時には、炎症組織より放出されるサイトカイン、ケモカインにより血管内皮細胞が活性化され、白血球の血管内皮細胞への接着に関与する一群の細胞表面抗原(接着分子)の発現が惹起され、これらの接着分子を介し多くの白血球が血管外へ浸潤し、炎症組織へ到達する。

これら、白血球の接着に関与する血管内皮細胞上の細胞表面抗原としては、主に好中球の接着に関与する接着分子E-セレクトイン、主にリンパ球の接着に関与するICAM-1、VCAM-1、主にパイエル板等の腸管リンパ組織でのリンパ球の接着に関与するMAdCAM-1などが知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol. 72:325-380, 1999)。これら接着分子の内、VCAM-1は、VLA-4及びLPAM-1の両者共通のリガンドとして、またMAdCAM-1は、LPAM-1のリガンドとして作用することが報告されている。VLA-4, LPAM-1共通のリガンドとして、細胞外マトリックスの一種であるフィブロネクチンも同様に知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol. 72:325-380, 1999)。VLA-4の属する $\beta 1$ インテグリンサブファミリーは、リガンドとしてフィブロネクチン、コラーゲン、ラミニン等の細胞外マトリックスを用いる少なくとも6つのインテグリン(VLA-1~VLA-6)より成る。VLA-5,  $\beta 3$ サブファミリー、 $\beta$

5サブファミリーなど細胞外マトリックスをリガンドとするインテグリンの多くが、フィブロネクチン、ビトロネクチン、テネイシンやオステオポンチン中に存在するアルギニン-グリシン-アスパラギン酸(RGD)配列を認識するのに対し、VLA-4とフィブロネクチンとの結合ではこのRGD配列は関与せず、ロイシン-アスパラギン酸-バリン(LDV)をコア配列とするCS1ペプチド部分が関与する(Pulido et al. J. Biol. Chem. 266:10241-10245, 1991.)。Clementsらは、VCAM-1及びMadCAM-1のアミノ酸配列中に、LDVと類似の配列を見いだした。VCAM-1 及びMadCAM-1分子のこのCS-1類似配列の一部を改変した変異体がVLA-4及びLPAM-1と結合出来ないことが明らかにされ(Clements et al. J. Cell Sci. 107:2127-2135, 1994, Vonderheide et al. J. Cell Biol. 125:215-222, 1994, Renz et al. J. Cell Biol. 125:1395-1406, 1994, Kilger et al. Int. Immunol. 9:219-226, 1997.)、本CS-1類似配列がVLA-4/ LPAM-1とVCAM-1/ MadCAM-1との結合に重要であることが判明した。

また、CS-1類似構造を持つ同一のcyclic peptideがVLA-4及びLPAM-1とVCAM-1, MadCAM-1及びCS-1 ペプチドとの結合を阻害することが報告されている (Vanderslice et al. J. Immunol. 158:1710-1718, 1997)。以上の事実は、適切な $\alpha 4$ インテグリン阻害剤(本文中での $\alpha 4$ インテグリン阻害剤とは、 $\alpha 4 \beta 1$ 及び/もしくは $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンを阻害する物質を意味する)を用いることにより $\alpha 4$ インテグリンとVCAM-1, MadCAM-1, フィブロネクチンとの全ての相互作用を遮断可能であることを示す。

血管内皮細胞におけるVCAM-1の発現が、LPSやTNF- $\alpha$ 、IL-1等の起炎症性物質により誘導されること、そして炎症時には白血球の血流から炎症組織への浸潤がこのVLA-4/VCAM-1接着機構を用い行われることも知られている(Elices, Cell 60:577-584, 1990, Osborn et al. Cell 59:1203-1211, 1989, Issekutz et al. J. Eex. Med. 183:2175-2184, 1996.)。VLA-4は、活性化リンパ球、単球、エオジン好

性白血球、マスト細胞、好中球細胞表面上に発現されるので、VLA-4/VCAM-1の接着機構はこれら細胞の炎症組織への浸潤に重要な役割を果たす。また、VLA-4は、黒色腫細胞をはじめ多くの肉腫細胞上に発現することも報告されており、VLA-4/VCAM-1の接着機構がこれら腫瘍の転移に関与することも明らかにされている。種々の病理学的過程にこのVLA-4/VCAM-1の接着機構が関与することは、種々の病理組織におけるVCAM-1の発現を検討することにより明らかにされている。即ち、活性化された血管内皮細胞に加え、VCAM-1はリウマチ様滑膜(van Dinther-Janssen, J. Immunol. 147:4207-4210,1991, Morales-Ducret et al. J. Immunol. 149:1424-1431,1992.)、喘息(ten Hacken et al. Clin. Exp. Allergy 12:1518-1525,1998.)及びアレルギー疾患における肺及び気道上皮(Randolph et al. J. Clin. Invest. 104:1021-1029,1999)、全身性エリテマトデス (Takeuchi et al. J. Clin. Invest. 92:3008-3016,1993.), シェーグレン症候群(Edwards et al. Ann. Rheum. Dis. 52:806-811,1993.)、多発性硬化症(Steffen et al. Am. J. Pathol. 145:189-201,1994.)、乾せん(Groves et al. J. Am. Acad. Dermatol. 29:67-72,1993.)等の自己免疫疾患での炎症組織、動脈硬化斑(O'Brien et al. J. Clin. Invest. 92:945-951,1993.)、クローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患での腸組織(Koizumi et al. Gastroenterol. 103:840-847,1992 and Nakamura et al. Lab. Invest. 69: 77-85,1993.)、糖尿病における膵島炎組織(Martin et al. J. Autoimmun. 9:637-643,1996) 、心臓及び腎臓移植拒絶中の移植片(Herskowitz et al. Am. J. Pathol. 145:1082-1094,1994 and Hill et al. Kidney Int. 47:1383-1391,1995.)などで発現の増強が見られることが報告されており、これら種々の病態においてもVLA-4/VCAM-1の接着機構が関与する。

事実、これら炎症性疾患における動物モデルにおいて、VLA-4もしくは、VCAM-1の抗体の生体内投与が病態の改善に有効であったことが多数報告されている。具体的には、Yednockら及びBaronらは、多発性硬化症モデルである実験的自己免

疫性脳脊髄炎モデルにおいて、 $\alpha 4$  インテグリンに対する抗体の生体内投与が発症率の抑制もしくは脳脊髄炎の抑制に効果を示すことを報告している(Yednock et al. *Nature* 356:63-66,1992, Baron et al. *J. Exp. Med.* 177:57-68,1993.)。Zeiderらは、リウマチモデルであるマウスコラーゲン関節炎において $\alpha 4$  インテグリンに対する抗体の生体内投与が発症率を抑制することを報告している(Zeidler et al. *Autoimmunity* 21:245-252,1995.)。また、喘息モデルにおける $\alpha 4$  インテグリン抗体の治療効果は、Abrahamら及びSagaraらにより(Abraham et al. *J. Clin. Invest.* 93:776-787,1994 and Sagara et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 112:287-294,1997.)、炎症性腸疾患モデルにおける $\alpha 4$  インテグリン抗体の効果は、Podolskyら(Podolsky et al. *J. Clin. Invest.* 92:372-380,1993.)により、インシュリン依存型糖尿病モデルにおける $\alpha 4$  インテグリン抗体及びVCAM抗体の効果は、Baronらにより(Baron et al. *J. Clin. Invest.* 93:1700-1708,1994.)報告されている。また、動脈硬化での血管形成術後の再狭窄を $\alpha 4$  インテグリン抗体の投与が抑制可能なことも、バブーンモデルを用い明らかにされている(Lumsden et al. *J. Vasc. Surg.* 26:87-93,1997.)。同様に、 $\alpha 4$  インテグリンもしくはVCAM抗体が、移植片拒絶の抑制及び癌転移の抑制に有効であることも報告されている(Isobe et al. *J. Immunol.* 153:5810-5818,1994 and Okahara et al. *Cancer Res.* 54:3233-3236,1994.)。

LPAM-1のリガンドであるMAdCAM-1は、VCAM-1とは異なり腸管粘膜、腸間膜リンパ節、パイエル板、脾臓中の高内皮細静脈(High endothelial venule; HEV)上に恒常的に発現し、粘膜系リンパ球のホーミングに関与することは前述した。LPAM-1/MAdCAM-1接着機構が、リンパ球ホーミングにおける生理的役割に加え、幾つかの病理的過程にも関与することも知られている。Briskinらは、クローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の腸管炎症局所でのMAdCAM-1の発現増強を報告している(Briskin et al. *Am. J. Pathol.* 151:97-110,1997.)。また、Hanninen



らはインシュリン依存性糖尿病モデルであるNODマウスの膵島炎組織中で、発現誘導が観察されることを報告している(Hanninen et al. J. Immunol. 160:6018-6025, 1998.)。これら病態において、LPAM-1/MAdCAM-1接着機構が病態の進展に関与することは、抗MAdCAM抗体もしくは、抗 $\beta$ 7インテグリン抗体の生体内投与により、炎症性腸疾患のマウスモデル(Picarella et al. J. Immunol. 158:2099-2106, 1997.)や前述のNODマウスモデルにおいて病態の改善が認められる(Hanninen et al. J. Immunol. 160:6018-6025, 1998 and Yang et al. Diabetes 46:1542-1547, 1997.)ことにより明白である。

以上の事実は、適当なアンタゴニストによるVLA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1, LPAM-1/MAdCAM-1接着機構の遮断は、前述の慢性炎症性疾患の治療に関し有効である可能性を提供する。前述のVLA-4アンタゴニストとしての抗VLA-4抗体の使用は、W093/13798, W093/15764, W094/16094, 及びW095/19790に記載されている。また、VLA-4アンタゴニストとしてのペプチド化合物は、W094/15958, W095/15973, W096/00581, W096/06108に、そしてVLA-4アンタゴニストとしてのアミノ酸誘導体は、W099/10313及びW099/36393に記載されている。しかしながら、経口吸収性の欠如、長期使用での免疫原性等の理由で実際に治療に用いられているものは現在のところ存在しない。

#### 発明の開示

本発明は、 $\alpha$ 4インテグリン阻害作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

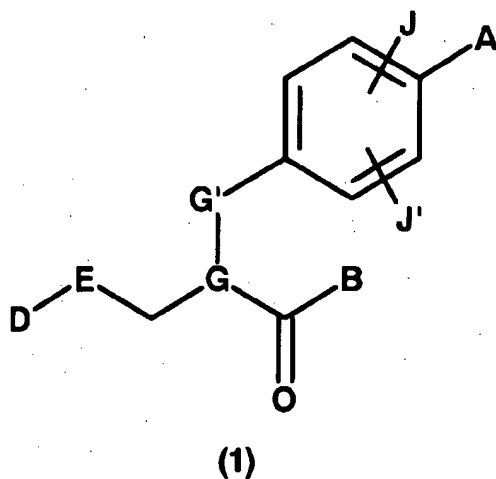
本発明は、又、 $\alpha$ 4インテグリン阻害剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、 $\alpha$ 4インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾

患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移又は移植拒絶のいずれかの治療剤または予防剤を提供することを目的とする。

発明者らは、上記の課題を解決するために、種々のフェニルプロピオン酸誘導体を合成し $\alpha$ 4インテグリン阻害活性を調べた結果、ある特定の新規フェニルプロピオン酸誘導体、特に下記一般式(1)で表される化合物群に優れた $\alpha$ 4インテグリン阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するにいたった。

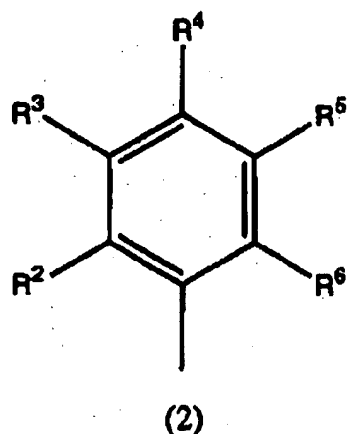
すなわち、本発明は下記一般式(1)で示されるフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。

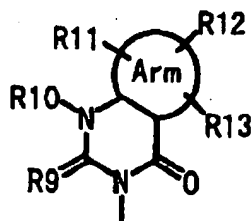


[式中、Aは下記一般式(2-1)～(2-6)で表される基、 $\text{-NR1-Z}$ 、 $\text{-NR1-C(=O)-Z}$ 、 $\text{-NR1-SO2-Z}$ 、 $\text{-NR1-C(=O)-NH-Z}$ 、 $\text{-NR1-C(=S)-NH-Z}$ のいずれかを表し、ここで、R1は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、R1とZは結合して環を形成してもよく、場合

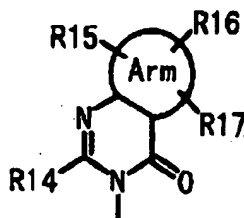
により環中に1個または2個の酸素原子・窒素原子・硫黄原子を含んでいてもよい。

Zは下記一般式(2)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基のいずれかを表し

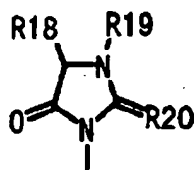




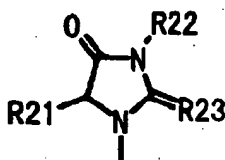
(2-1)



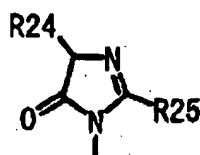
(2-2)



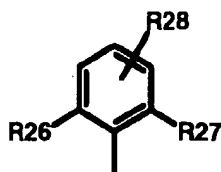
(2-3)



(2-4)



(2-5)



(2-6)

(式中R2~6、R10~17、R21、R22、R24~28はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基

、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

Armはベンゼン環、または酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ環状アルキル基又は芳香環である。

R9、R20及びR23はそれぞれ同じでも異なってもよく、酸素原子、置換又は無置換のイミノ基、または硫黄原子を表す。

R18とR19はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、R18とR19は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を

含んでいてもよく、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲン低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。）

Bはヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基のいずれかを表し、

Dは低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表し、これらは置換基を有していても良い。

Eは C=O、CHOH のいずれかを表し、

G-G'は CH-CH<sub>2</sub> または CH=CH<sub>2</sub> のいずれかを表す。

J及び J' はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表す。]

本発明は、上記フェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物及び $\alpha$ 4インテグリン阻害剤を提供する。

本発明は、又、上記フェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha$ 4インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、

動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書における低級アルキル基等の「低級」という語は、炭素数が1～6の基を意味するが、炭素数が1～4であるのが好ましい。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルカノイル基、アルキルアミノ基等の成分としてのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。アルケニル基はビニル基、プロベニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。アルキニル基としてはエチニル基、プロビニル基、ブチニル基等が挙げられる。環状アルキル基は、置換または無置換の環状アルキル基を意味し、例としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、シクロヘキセニル基等があげられる。アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基等が挙げられる。ヘテロ原子は窒素、酸素、イオウ等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。ハロゲノアルキル基としてはクロロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオルエチル基、ペンタフルオロメチル基等が挙げられる。ハロゲノアルコキシ基としてはトリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が上げられる。環中にヘテロ原子を含んでも良い環状アルキル基は、置換または無置換のどちらでもよく、例としては、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、テ

トラヒドロフラニル基および上記一般式(2-1)、(2-2)、(2-3)、(2-4)又は(2-5)で表される基等が挙げられる。

本明細書においてアリール基は、置換または無置換のアリール基を意味し、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、シアノ基、置換又は無置換アミノ基、ニトロ基、アルキルカルボニル基が特に置換基として好ましい。

ヘテロアリール基は置換または無置換のヘテロアリール基を意味し、ビリジル基、ビリミジニル基、フリル基、チエニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基等が挙げられ、好ましくはビリジル基、ビリミジニル基、フリル基、チエニル基及び置換されたビリジル基、ビリミジニル基、フリル基、チエニル基等であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換のアミノ基、シアノ基、ニトロ基、アルキルカルボニル基が特に置換基として好ましい。アリール基で置換された低級アルキル基はたとえばベンジル基及び置換されたベンジル基等があげられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基、置換又は無置換アミノ基、アルキルチオ基が特に置換基として好ましい。ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基の例としては例えばビリジルメチル基が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ピバロイル基等が挙げられる。アロイル基としてはそれぞれ置換または無置換のベンゾイル基、ビリジルカルボニル基等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が



特に置換基として好ましい。ハロゲノアルカノイル基としては、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。アルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等があげられる。アリールスルホニル基としてはベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等が挙げられる。ヘテロアリールスルホニル基としては、ピリジルスルホニル基等があげられる。ハロゲノアルキルスルホニル基としては、トリフルオロメタンスルホニル基等が挙げられる。アルキルオキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ターシャリーブトキシカルボニル基等、またアリール置換アルコキシカルボニル基としてはベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等があげられる。置換カルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、置換フェニルカルバモイル基、等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。置換チオカルバモイル基としては、メチルチオカルバモイル基、フェニルチオカルバモイル基、置換フェニルチオカルバモイル基等が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。本明細書において置換アミノ基における置換基としては、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、ハロゲノアルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、アリール置換低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のチオカルバモイル基が挙げられる。

上記一般式(1)において、Aで表される基としては一般式(2-1)~(2-6)、-NR<sup>1</sup>-Z、-NR<sup>1</sup>-C(=O)-Z、-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-Zのいずれかで表される基が好ましく

、一般式(2-1)～(2-6)、-NR<sup>1</sup>-C(=O)-Zがより好ましい。特に好ましくは、一般式(2-1)である。

Zで表される基のうち、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基は、置換または無置換を意味し、ここで置換基としては上記R<sup>2</sup>～R<sup>6</sup>で述べたものと同様の置換基等が挙げられる。Zで表される基としては、一般式(2)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基が好ましく、さらに一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、置換ヘテロアリール基が好ましい。又、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基、が好ましい。

一般式(1)において、Aで表される基としては一般式(2-1)、(2-2)共に好ましく、一般式(2-1)、(2-2)中のArmは、芳香環が好ましく、特にベンゼン環、置換されたベンゼン環が好ましい。又、一般式(2-1)中のR<sup>10</sup>及び一般式(2-2)中のR<sup>14</sup>は、水素原子、低級アルキル基、置換された低級アルキル基が好ましく、ここで置換基としては、フェニル基、シアノ基、カルボキシ基等が好ましい。又、一般式(2-1)、(2-2)中のR<sup>11</sup>～R<sup>17</sup>は、水素原子、ハロゲン、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、置換または無置換アミノ基、アンモニウム基が好ましい。

一般式(2-1)中のR<sup>9</sup>は、酸素原子、硫黄原子であるのが好ましく、特に、酸素原子であるのが好ましい。

又、式(2-1)中、Armがベンゼン環、R9が酸素原子、R10が低級アルキル基、R11~R13が水素原子、ハロゲン原子、置換又は無置換アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、水酸基、又は低級アルコキシ基のいずれかであるのが好ましい。

一般式(1)において、Aで表される基としては一般式(2-3)、(2-4)、(2-5)も好ましく、上記一般式中、R20、R23は、酸素原子、硫黄原子であるのが好ましく、特に、酸素原子であるのが好ましい。また、上記一般式中、R19、22、24、25は水素原子、ハロゲン、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、置換または無置換アミノ基、アンモニウム基が好ましい。

Bで表される基としてはヒドロキシル基、または低級アルコキシ基が好ましく、特にヒドロキシル基が好ましい。

Dで表される基としてはアリール基、ヘテロアリール基が好ましい。

ここで、アリール基、ヘテロアリール基は置換または無置換を意味し、ここで置換基としては上記R1、R2、R3、R4、R5、R6およびR7で述べたものと同様の置換基等が挙げられる。

これらの中でも、Dで表される基としては、アリール基中、フェニル基が、ヘテロアリール基中、ピリジル基が好ましく、中でも特にフェニル基が好ましく、特にその置換基としては、1~3個、好ましくは、1又は2個の低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基、フッ素原子や塩素原子などのハロゲン原子が好ましい。

なかでも、Dで表される基が2位および6位に置換基を有するフェニル基若しくはピリジル基が好ましく、その置換基がハロゲン原子若しくは低級アルキル基であるのが特に好ましい。

例えば、2,6-ジハロゲノフェニル、2,6-ジアルキルフェニル、2-ハロゲノ-6-

アルキルフェニル、2,6-ジハロゲノビリジル、2,6-ジアルキルビリジル、2-ハロゲノ-6-アルキルビリジルが挙げられ、特に、2,6-ジクロロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,6-ジメチルフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2,6-ジクロロビリジル、2,6-ジフルオロビリジル、2,6-ジメチルビリジル、2-クロロ-6-メチルビリジルが好ましい。更には、2,6-ジクロロフェニル、2,6-ジフルオロフェニルが好ましい。

Eで表される基としては C=O、CHOH が好ましく、特にカルボニル基(C=O)が好ましい。

G-G'で表されるものとしては CH-CH<sub>2</sub> が好ましい。

J及び J' で表される基としては水素原子が好ましい

本発明においては、さらに、一般式(1)において、Aが一般式(2-1)～(2-6)で表される基、-NR<sub>1</sub>-Z、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-Z、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-Zのいずれかで表される基、Zが一般式(2)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリーール基、ヘテロアリーール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、アリーール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリーール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかで表される基であるのが好ましい。

本発明では、一般式(1)において、Aは一般式(2-1)～(2-6)で表される基、-NR<sub>1</sub>-Z、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-Z、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-Z、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-NH-Z、-NR<sub>1</sub>-C(=S)-NH-Zのいずれかを表し、

ここで、R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリーール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリーール基で置換された

低級アルキル基のいずれかを表し、R1とZは結合して環を形成してもよく、場合により環中に1個または2個の酸素原子・窒素原子・硫黄原子を含んでいてもよい。

Zは一般式(2)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基のいずれかを表し、

一般式(2)中R2、R3、R4、R5、R6はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル(環中にヘテロ原子を含んでも良い)オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換

アミノ基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

Bはヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基、低級アルキルアミノ基のいずれかを表し、

Dは低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表し、これらは置換基を有していても良い。

J及び J' はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表すものが好ましい。

式中

Aが $\text{-NR}^1\text{-C(=O)-Z}$ で表される基、

Zが一般式(2)で表される基（式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ がそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子で表される基）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、ヘテロアリール基のいずれかで表される基、

Bがヒドロキシ基、または低級アルコキシ基で表される基、

Eが $\text{C=O}$ で表される基、

G-G'が $\text{CH-CH}_2$ であり、

J及び J' が水素原子で表される基

Dが低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基で置換基を有していても良く、これらのいずれかで表される基であるのが好ましい。

又、式中

Aが一般式(2-1)～(2-6)で表される基、

Bがヒドロキシル基、または低級アルコキシ基で表される基、

Eが C=Oで表される基、

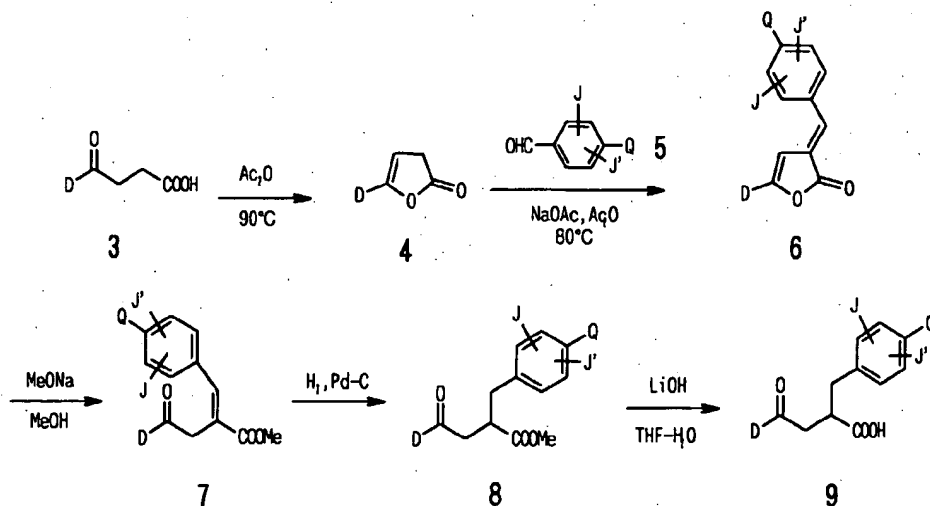
G-G'が CH-CH<sub>2</sub> であり、

J及び J' が水素原子で表される基

Dは低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基で置換基を有していても良く、これらのいずれかで表される基であるのが好ましい。

又、一般式(2-1)で表される基としては、Armがベンゼン環、R<sub>9</sub>が酸素原子、R<sub>10</sub>が低級アルキル基、R<sub>11</sub>～R<sub>13</sub>が水素原子、ハロゲン原子、置換又は無置換アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、水酸基、又は低級アルコキシ基が好ましく、特に水素原子、ハロゲン原子、置換又は無置換アミノ基、ニトロ基が好ましい。

本発明のフェニルプロピオン酸誘導体(1)は次に示した方法を用いることにより製造することができる。例えば、一般式(1)において、-Aが下記Qで定義される基、Bがヒドロキシル基であるフェニルプロピオン酸誘導体(9)は次のようにして製造する。



カルボン酸 (3) を無水酢酸中で加熱し、ラクトン (4) とした後にベンズアルデヒド (5) と縮合させる。ベンジリデン (6) を開環させた後、水素添加、ならびにエステル加水分解を経て、フェニルプロピオン酸 (9) を製造することができる。

さらにオレフィン体 (7) あるいはエステル体 (8) から適当な還元剤によりカルボニル基を還元し、アルコールへ変換することができる。

この時、ベンズアルデヒド (5) の置換基 Q については一般式 (1) の説明の中で述べられた -A の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点で -A へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。

以上のようにして得られた、フェニルプロピオン酸 (9) はカラムクロマトグラフィー、HPLC、再結晶などの方法で精製し、カルボン酸 (9) を得ることができる。

また、例えば、カルボン酸 (9) と適当な低級アルコールを、適当な縮合剤あるいは酸触媒存在下縮合させることにより、一般式 (1) において B が低級アルコキシ基を示す化合物を得ることができる。

また、カルボン酸 (9) とヒドロキシルアミンとを適当な縮合剤を用いて縮合させることにより、一般式 (1) において B がヒドロキシルアミノ基を示す化合物を得ることができる。

また、上記において、ヒドロキシルアミンの代わりに、アミン若しくは低級アルキルアミンを適当な縮合剤を用いて縮合させることにより、一般式 (1) において B がアミノ基若しくは低級アルキルアミノ基を示す化合物を得ることができる。

一般式 (1) の部分構造 -A 部としてあげられた各種の構造は以下の反応によってそれぞれ対応する前駆体より合成できる。以下の反応は、一般式 (1) の一般的合成方法である化 8 の工程中の適切な段階において前駆体の構造 Q より -A



への変換を行う事ができる。

Qとして水酸基、あるいは適切に保護された水酸基を持つ場合、必要に応じて脱保護を行い水酸基とした後、以下の変換が可能である。

Qの水酸基は有機溶媒中、適当な塩基の存在下、アルキルハライド、アルキルスルホネート等のアルキル化剤と反応させることで各種エーテル型構造を形成することができる。また各種アルコールとミツノブ反応により、ジアルキルアゾジカルボン酸の存在下反応を行うことによってもエーテル型化合物は得られる。また、有機溶媒中、適当な塩基または触媒の存在下、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリールあるいはアリールボロン酸又はヘテロアリールボロン酸と反応させることで各種アリールエーテル型、ヘテロアリールエーテル型構造を形成することができる。

Qの水酸基はDMF、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下スルホン酸ハライド、スルホン酸無水物を作用させ対応するスルホン酸エステル型構造を形成することができる。

上記のスルホン化の反応条件を用いてトリフルオロメタンスルホン酸エステル（以下トリフラート）を得ることができる。このトリフラートはDMF, DME（1, 2-ジメトキシエタン）, トルエン、ジオキサン等の溶媒中テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムや酢酸パラジウムなどのパラジウム触媒やその他の金属触媒を触媒に用い室温あるいは加温する事によって各種ボロン酸と反応させるスズキカップリング反応を用いることで、アリール置換体、ヘテロアリール置換体へと変換できる。上記のアリール置換型への変換反応はトリフラートのほかにQがハロゲン原子で置換された化合物からも変換することができる。

Qとして適切に保護されたアミノ基を持つ場合、それぞれの保護基に応じた脱

保護の方法により脱保護を行いアミノ基へと導ける。またQとしてニトロ基を持つ場合は、金属触媒による水素添加反応、または各種還元剤による反応で、アミノ基へと導ける。以上のようにして得られたアミノ基は以下に述べる各種反応によってさらに各種の構造へと導ける。

アミノ基は有機溶媒中、適当な塩基の存在下、アルキルハライド、アルキルスルホネート等のアルキル化剤と反応させることでアルキルアミノ基へとさらに変換できる。また、有機溶媒中、適当な塩基の存在下、ハロゲン化アリールと反応させることで各種アリールアミン型構造を形成することができる。

またDMF、ジクロロメタン、トリアルキルオルトギ酸、トリアルキルオルト酢酸などの溶媒中で水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下各種アルデヒド、ケトンと反応させることでもアルキルアミノ基へと変換できる。上記のアミノ基、またはアルキルアミノ基は以下の反応にて各種の構造へと導ける。

アミノ基、またはアルキルアミノ基はDMF、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、カルボン酸ハライド、カルボン酸無水物、スルホン酸ハライド、スルホン酸無水物を作用させ対応するアミド型、スルホンアミド酸型構造を形成することができる。またDMF、ジクロロメタン等の有機溶媒中適切な添加剤と縮合剤の存在下でカルボン酸を反応させることによってもアミド型構造は形成できる。

アミノ基、またはアルキルアミノ基はDMF、トルエン、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、必要に応じてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基の存在下、各種イソシアナート、イソチオシアナートと反応させることにより対応する尿素型、あるいはチ

オ尿素型構造を形成できる。

アミノ基は、DMF、ジクロロメタン等の有機溶媒中適切な添加剤と縮合剤の存在下で適当に保護されたアミノカルボン酸を反応させることによって、あるいは適切な塩基の存在下、適当に保護されたアミノカルボン酸ハライドを反応させることによりアミド体を得られる。脱保護後、これを1,1-Carbonyldiimidazoleあるいはトリメチルオルソフォルメートと反応させることにより閉環した化合物を得ることが可能である。この閉環した化合物を適切な条件でアルキル化することによりこの閉環した化合物のN-アルキル体も合成可能である。

前述のスルホンアミド型構造からは、前述のミツノブ反応によりアルコールを反応させ、アルキル化を行うことができる。また有機溶媒中、適当な塩基の存在下、アルキルハライド、アルキルスルホネート等のアルキル化剤と反応させることでもアルキル化反応が可能である。前述の尿素型あるいはチオ尿素型構造を形成する際、適切な位置に脱離基を有するイソシアナート、イソチオシアナートを用いる場合、形成された尿素型あるいはチオ尿素型化合物を塩基等で処理することにより閉環した化合物を得ることが可能である。この化合物を適切な条件でN-アルキル化することも可能である。

本発明の一般式(1)で示されるフェニルプロピオン酸誘導体は、不斉炭素を含む為、光学異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの光学異性体も含んでいる。またジアステレオマーが存在する化合物については、そのジアステレオマー及びジアステレオマー混合物も含まれる。また、本発明の一般式(1)で示されるフェニルプロピオン酸誘導体は移動性の水素原子を含む為、種々の互変異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの互変異性体も含んでいる。また、本発明化合物におけるカルボキシ基は、生体内でカルボキシ基に交換される適当な置換基により置換されていてもよく、そのような置換基としては、例えば、低級アルコキシカルボニル基が挙げられる。より具体的には

、メトキシカルボニル基、エトシキカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

本発明の一般式（１）で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げることができる。塩を形成する方法としては、一般式（１）の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

本発明の一般式（１）で示される化合物にはその溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

一般式（１）で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシロップ剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

例えば錠剤は、本発明の有効成分であるフェニルプロピオン酸誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたはリン酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コー

ンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤、脂肪、ワックス、半固形及び液体のポリオール、天然油または硬化油等のソフトゼラチンカプセル及び坐薬用の賦形剤、水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等の溶液用賦形剤と混合することによって得られる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩を有効成分とする阻害剤は $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤に利用できる。なお、上記炎症性腸疾患としては、クローン病及び潰瘍性大腸炎が含まれる。

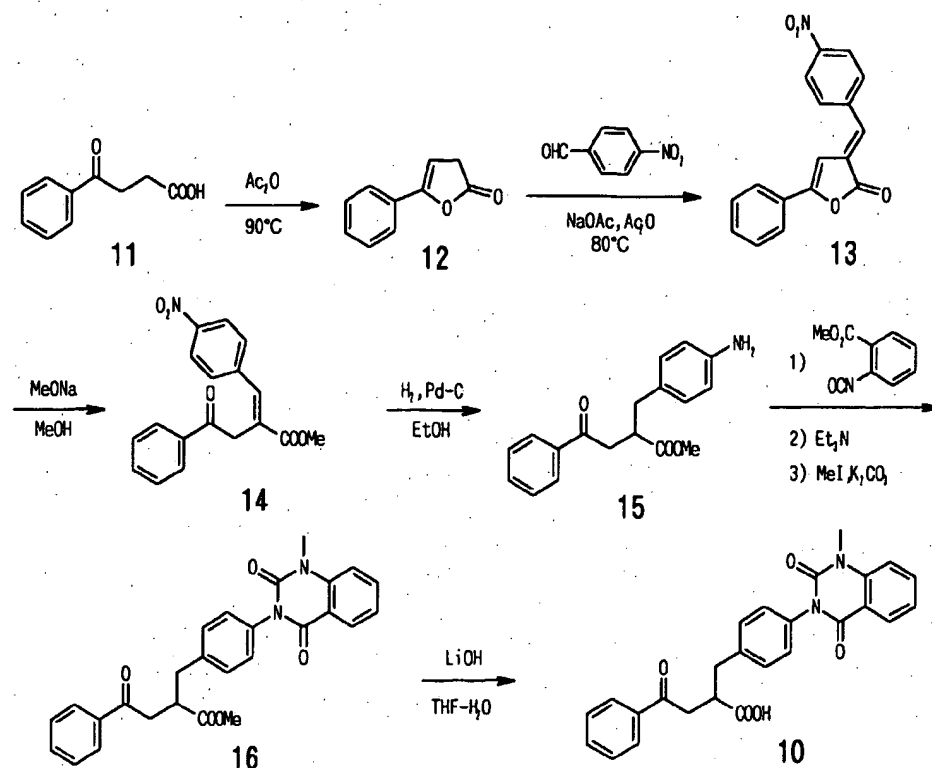
上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

#### 実施例

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1 4-フェニル-2-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸(10)の合成

下記のスキームに従って、化合物10を合成した。



すなわち、3-ベンゾイルプロピオン酸 1.80 g (11, 10.1 mmol) を無水酢酸 10 ml 中、 $90^\circ\text{C}$  で5時間加熱し、溶媒留去後、シルカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10:1) にて精製しラクトン体 12 を 705 mg (43 %) 得た。

このラクトン体 12 402 mg (2.51 mmol) に対し、p-ニトロベンズアルデヒド 464 mg (3.07 mmol)、酢酸ナトリウム 227 mg (2.76 mmol) 及び無水酢酸 10 ml を加えて、 $80^\circ\text{C}$  で1時間半加熱した。反応溶液に酢酸エチル、水を加えて希釈し、析出してきた固体を吸引濾過・乾燥しベンジリデン体 13 を 688 mg (93 %) 得た。

続いてベンジリデン体 13 を 5 ml のメタノールで溶かした後に、ナトリウムメトキシド 464 mg (28 % メタノール溶液、2.40 mmol) を 2ml のメタノールで希釈して加えた。1時間後、水を加えて析出してきた固体を吸引濾過・乾燥し、メチルエステル体 14 を 631 mg (84 %) 得た。

さらにエステル体 1 4 305 mg に 7.5 % Pd-C(wet) 58.5 mg、エタノール 10 ml を加え水素ガス雰囲気下で6時間反応を行った。その後セライト濾過、溶媒留去ののちシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝ 2:1）にて精製し、還元体 1 5 を 77.8 mg (28 %) 得た。

還元体 1 5 77.8 mg (0.26 mmol) に 2-イソシアナト安息香酸メチル 44.0 mg (0.25 mmol)、アセトニトリル 2 ml を加え 70°C に加熱した。2時間後、トリエチルアミン (43.5 mg, 0.31 mmol) を加えて 11 時間 70°C で反応させた。その後、沈殿物を吸引濾過・乾燥し環化体を 50.8 mg 得た。さらに濾液について溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝ 2:1-1:1）にて精製し環化体を合わせて 41.6 mg (total 80 %) 得た。この環化体 92.4 mg (0.21 mmol) を DMF 3 ml に溶かし、炭酸カリウム 34.1 mg (0.25 mmol)、ヨウ化メチル 68.0 mg (0.48 mmol) を加えて1時間攪拌した。DMF を留去した後、酢酸エチルと水で希釈、酢酸エチル層を分液した。さらに水層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層と合わせて飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後溶媒を留去し、メチルエステル体 1 6 を 99.2 mg (quant.) 得た。

メチルエステル体 1 6 88.1 mg (0.19 mmol) を THF 2 ml, 水 0.4 ml に溶かし水酸化リチウム一水和物 12.8 mg (0.31 mmol) を加えて 5時間攪拌した。THF を減圧留去した後に、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、水層を分液した。さらに酢酸エチル層を水で抽出し、水層を合わせて 1N-HCl で酸性にし酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝ 100:1-40:1）で精製し、化合物 1 0 を 46.1 mg (54 %) 得た。

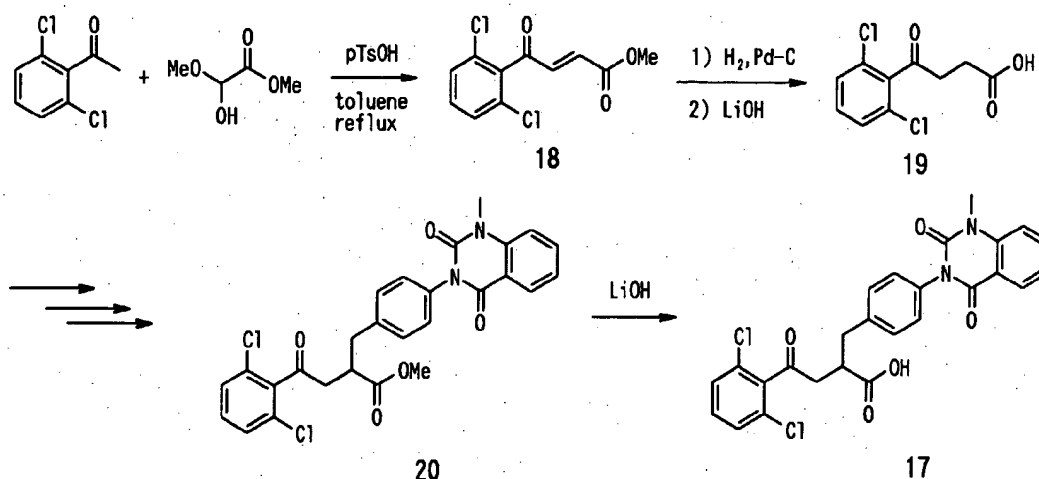
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2.93 (1H, dd, J = 14 and 8 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 18 and 4 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 14 and 6 Hz), 3.34 (1H, s), 3.45 (1H, dd, J = 18 and 9 Hz), 3.62 (3H, s), 7.22 (2H, d, J = 8 Hz), 7.33 (1H,

t,  $J = 8$  Hz), 7.45 (5H, m), 7.59 (1H, t,  $J = 7$  Hz), 7.81 (1H, ddd,  $J = 8, 7$  and  $2$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8$  and  $2$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  441 (M-H)<sup>-</sup>

実施例2 4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸(17)の合成

下記のスキームに従って、化合物17を合成した。



すなわち、2,6-ジクロロアセトフェノン 4.39 g (23.2 mmol)を 2-ヒドロキシ-2-メトキシ酢酸メチル (3.35 g, 27.9 mmol) と p-トシル酸一水和物 (168 mg, 0.88 mmol) 触媒下、トルエン中で還流した。反応溶液に酢酸エチル、水を加えて希釈して酢酸エチル層を分液したのち、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=25：1) にかき、エステル体18を 2.50 g (42 %) 得た。

このエステル体18 (2.50 g) を 7.5% Pd-C 259 mg (50% wet) 触媒下、水素ガス雰囲気下で2時間攪拌し、セライト濾過・溶媒留去を行った。その後、水酸化リチウム一水和物 807 mg (19.2 mmol), THF 60ml, 水 12 ml を加えて4時間



攪拌した。THFを減圧留去した後に、酢酸エチルと水で希釈し水層を分液した。

水層に 1N-HCl を加えて酸性にし、析出してきた固体を吸引濾過・乾燥し、3-(2, 6-ジクロロベンゾイル) プロピオン酸 (19) を 2.18 g (92 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.57 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 3.10 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 7.54 (3H, m).

MS (ESI)  $m/z$  245 (M-H) $^-$

その後は実施例 1 と同様な方法により 4-(2, 6-ジクロロフェニル) - 2-[4-(1-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) ベンジル] - 4-オキソブタン酸 メチルエステル (20) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20 (5H, m), 3.64 (3H, s), 3.70 (3H, s), 7.28 (9H, m), 7.73 (1H, td,  $J = 8$  and 2 Hz), 8.25 (1H, dd,  $J = 8$  and 2 Hz).

MS (ESI)  $m/z$  525 (MH) $^+$

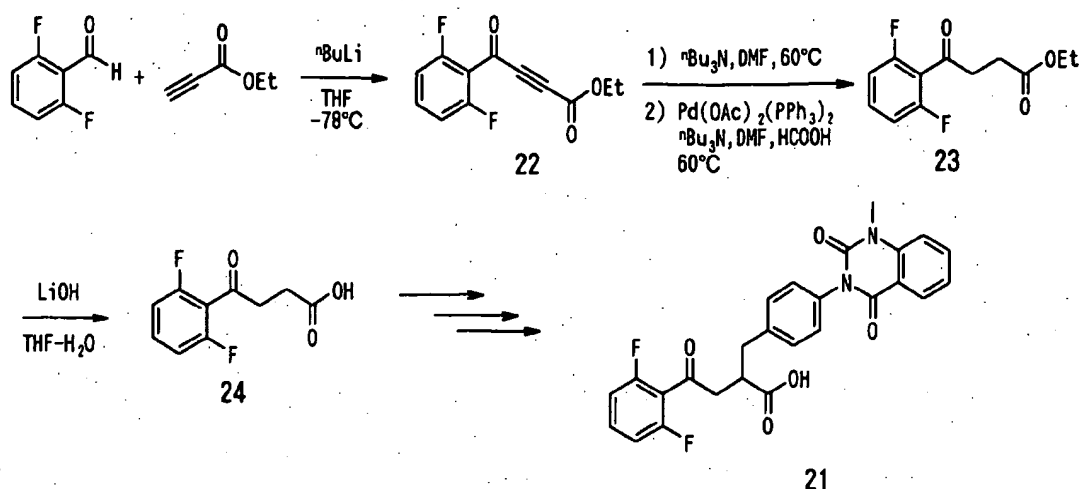
化合物 20 より実施例 1 と同様に水酸化リチウム-水和物による加水分解を行い、化合物 17 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20 (5H, m), 3.63 (3H, s), 7.26 (7H, m), 7.40 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7.72 (1H, td,  $J = 8$  and 2 Hz), 8.25 (1H, dd,  $J = 8$  and 2 Hz).

MS (ESI)  $m/z$  509 (M-H) $^-$

実施例 3 4-(2, 6-ジフルオロフェニル) - 2-[4-(1-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) ベンジル] - 4-オキソブタン酸 (21) の合成

下記のスキームに従って、化合物 21 を合成した。



すなわち、20 ml の THF にプロピオール酸エチル 1.01 ml (10.0 mmol) を溶かした溶液に 1.6M の  $n$ -ブチルリチウム THF 溶液 6.88 ml (11.0 mmol) を  $-78^\circ\text{C}$  にて滴下し、20分後 2,6-ジフルオロベンズアルデヒド 1.74 g (12.2 mmol) の THF 溶液 (5 ml) をゆっくり滴下した。2時間後、酢酸 2 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチルと水を加えて希釈し、酢酸エチル層を分液した。さらに水層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を合わせて、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し残査をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1-7：1) にか、エステル体 22 を 1.24 g (52 %) 得た。

このエステル体 22 (1.24 g, 5.16 mmol) を DMF 15 ml 中、トリ  $n$ -ブチルアミン 6.15 ml (25.8 mmol) と  $60^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌したのち、酢酸ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (86.6 mg, 0.12 mmol) およびギ酸 (0.78 ml, 20.7 mmol) を加えて再び  $60^\circ\text{C}$  で攪拌した。1時間後、DMF を減圧留去した後に 1N-HCl を加えて、ジエチルエーテルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水にて洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にか、化合物 23 を 719 mg (58 %) 得た。

その後は実施例 1 と同様な方法により化合物 21 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20 (5H, m), 3.62 (3H, s), 6.94 (2H, t,  $J = 8$  Hz), 7.30 (7H, m), 7.73 (1H, td,  $J = 8$  and 2 Hz), 8.24 (1H, dd,  $J = 8$  and 2 Hz).

MS (ESI)  $m/z$  477 (M-H) $^+$

実施例4 4-(4-クロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸の合成

3-(4-クロロベンゾイル)プロピオン酸を原料とし、実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.98 (2H, m), 3.34 (3H, m), 3.63 (3H, s), 7.32 (8H, m), 7.73 (1H, td,  $J = 8$  and 2 Hz), 7.87 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 8.24 (1H, dd,  $J = 8$  and 2 Hz).

MS (ESI)  $m/z$  475 (M-H) $^+$

実施例5 (E)-2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)フェニル]アクリル酸

工程1 (E)-2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[4-ニトロフェニル]アクリル酸 メチルエステル

化合物19を原料とし、化合物14(実施例1)と同様にして得た。

工程2 (E)-2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[4-アミノフェニル]アクリル酸 メチルエステル

(E)-2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[4-ニトロフェニル]アクリル酸 メチルエステル 135 mg、7.5%パラジウム/炭素 20 mg、酢酸エチル 9 mlの混合物を水素雰囲気下攪拌した。この反応液をセライト濾過、溶媒を留去し表題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  364 (MH)<sup>+</sup>

工程3 (E)-2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)フェニル]アクリル酸

(E)-2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-3-[4-アミノフェニル]アクリル酸 メチルエステルを原料として化合物10 (実施例1)と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.55 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.25-7.40 (3H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.80 (1H, t), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d).

MS (ESI)  $m/z$  509 (MH)<sup>+</sup>

実施例6 4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[4-[[ (2-メトキシカルボニルフェニル)アミノ]カルボニルアミノ]ベンジル]-4-オキソブタン酸

化合物17 (実施例2)と同様にして表題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  529 (MH)<sup>+</sup>

実施例7 4-(2,6-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]ブタン酸

工程1 3-[4-[[5-(2,6-ジクロロフェニル)-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]メチル]フェニル]-1-メチルキナゾリン-2,4-ジオン

4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸 メチルエステル (20) 100mg、水素化ホウ素ナトリウム 3mg、テトラヒドロフラン 5ml、水 1mlの混合物を攪拌した。酢

酸エチルを抽出溶媒として常法により後処理して得られた残渣を逆相HPLCで精製し表題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  495 (MH)<sup>+</sup>

工程2 4-(2, 6-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-[4-(1-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]ブタン酸

3-[4-[5-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]メチル]フェニル]-1-メチルキナゾリン-2, 4-ジオン 7mg、水酸化リチウム・一水和物 0.6mg、テトラヒドロフラン 5mlの混合物を攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣を逆相HPLCで精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  513 (MH)<sup>+</sup>

#### 実施例8-13

下記化合物は、実施例(化合物17、実施例2)もしくは製造法について記載した上記の方法と同様にして、又は当業者に自明の変法を適用して容易に製造することができる。

#### 実施例8

4-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-2, 4-ジオキソ-5-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸

#### 実施例9

4-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-2, 4-ジオキソ-6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸

## 実施例 10

4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸

## 実施例 11

4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-6-ジメチルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸

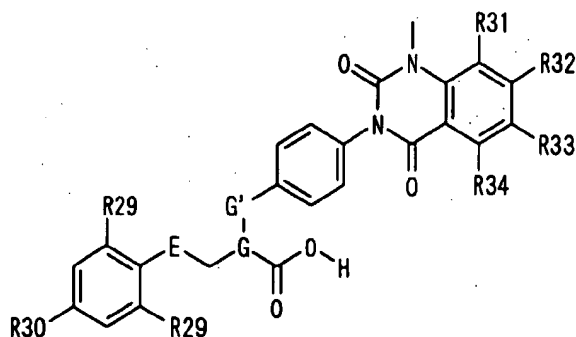
## 実施例 12

4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸

## 実施例 13

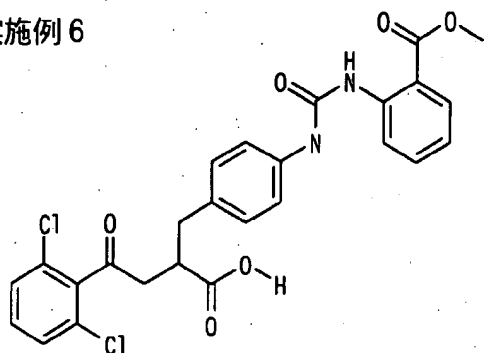
4-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-5,8-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ベンジル]-4-オキソブタン酸

以下に実施例 1～13 の化合物の構造式を示す。



実施例	E	G-G'	R29	R30	R31	R32	R33	R34
1	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H
2	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	H	H
3	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	F	H	H	H	H	H
4	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	H	H
5	C=O	CH=CH	Cl	H	H	H	H	H
7	CHOH	CH-CH <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	H	H
8	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	H	Cl
9	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	Cl	H
10	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	NO <sub>2</sub>	H
11	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	NMe <sub>2</sub>	H
12	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	Cl	H	H	F	H	H
13	C=O	CH-CH <sub>2</sub>	Cl	H	Cl	H	H	Cl

実施例 6

(試験例) VCAM阻害活性 (VCAM-1/ $\alpha 4\beta 1$ 結合アッセイ)

インテグリン $\alpha 4\beta 1$ を発現していることが知られているヒトT細胞系細胞株Jurkat (ATCC TIB-152) のVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレート (Nunc Maxisorp) に緩衝液A (0.1M NaHCO<sub>3</sub>, pH 9.6) で希釈した組換えヒトVCAM-1 (R&D systems) 溶液 (500ng/ml) を100 $\mu$ l/ウェル加え、4°Cで一晩インキュベートした。結合していないVCAM-1はPBSで1回洗浄することにより除いた。洗浄後、ブロックエース (大日本製薬) をPBSで4倍に希釈した緩衝液 (緩衝液B) を150 $\mu$ l/ウェル加え、室温で1時間インキュベートした。緩衝液Bの除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

Jurkat細胞をダルベッコ改変イーグル培地 (SIGMA、以下DMEMと呼ぶ) で2回洗浄し、10 $\mu$ g/mlのCalcein-AM (和光純薬) を含むDMEM中で37°C、30分間、暗所に

てインキュベートすることにより蛍光標識した後、結合緩衝液 (20mM HEPES、0.1% BSAを含むDMEM) に再懸濁した。

プレートに結合緩衝液で希釈した種々の濃度の試験物質を50 $\mu$ l加え、直ちに蛍光標識したJurkat細胞 ( $4 \times 10^5$  細胞/ml) を50 $\mu$ l加え (最終容量100 $\mu$ l/ウェル)、室温で30分間インキュベートした。プレート振盪機 (IKA MTS-4) 上で800rpm、30秒間振盪し、直ちに溶液を除去することにより、結合していない細胞を除いた。蛍光プレートリーダー (Wallac 1420 ARVOマルチラベルカウンタ) を用いてウェルに残った結合細胞の蛍光量を定量した (フィルター 励起波長: 485nm、発光波長: 535nm)。ここで得られた蛍光強度はVCAM-1に結合してプレート上に残ったJurkat細胞の数に比例する。試験物質を含まないウェルの蛍光強度を100%とした時の種々の濃度における各試験物質の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度IC50を計算したところ、活性を示すことが確認された。

#### (試験例) VCAM阻害活性 (VCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ 結合アッセイ)

インテグリン $\alpha 4\beta 7$ を発現していることが知られているヒトB細胞リンパ腫細胞株RPMI-8866のVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレート (Nunc Maxisorp) に緩衝液A (0.1M NaHCO<sub>3</sub>、pH 9.6) で希釈した組換えヒトVCAM-1 (R&D systems) 溶液 (500ng/ml) を100 $\mu$ l/ウェル加え、4°Cで一晩インキュベートした。結合していないVCAM-1はPBSで1回洗浄することにより除いた。洗浄後、ブロックエース (大日本製薬) をPBSで4倍に希釈した緩衝液 (緩衝液B) を150 $\mu$ l/ウェル加え、室温で1時間インキュベートした。緩衝液Bの除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

RPMI-8866細胞を10 $\mu$ g/mlのCalcein-AM (和光純薬) を含むダルベッコ改変イーグル培地 (SIGMA、以下DMEMと呼ぶ) 中で37°C、30分間インキュベートすることにより蛍光標識した後、4mMのMnCl<sub>2</sub>を含む結合緩衝液 (20mM HEPES、0.1% BSAを含むDMEM) に再懸濁した。



プレートに結合緩衝液で希釈した種々の濃度の試験物質を50 $\mu$ l加え、直ちに蛍光標識したRPMI-8866細胞 ( $4 \times 10^6$  細胞/ml) を50 $\mu$ l加え (最終容量100 $\mu$ l /ウェル)、室温で30分間インキュベートした。プレート振盪機 (IKA MTS-4) 上で800rpm、30秒間振盪し、直ちに溶液を除去することにより、結合していない細胞を除いた。蛍光プレートリーダー (Wallac 1420 ARVOマルチラベルカウンター) を用いてウェルに残った結合細胞の蛍光量を定量した (フィルター 励起波長: 485nm、発光波長: 535nm)。ここで得られた蛍光強度はVCAM-1に結合してプレート上に残ったRPMI-8866細胞の数に比例する。試験物質を含まないウェルの蛍光強度を100%とした時の種々の濃度における各試験物質の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度IC50を計算した。

得られた試験結果を表1に示す。活性はIC50値が0.8  $\mu$ mol/L以下をA, 0.8  $\mu$ mol/Lより大きく4  $\mu$ mol/L以下をB, 4  $\mu$ mol/Lより大きく20  $\mu$ mol/L以下をC, 20  $\mu$ mol/Lより大きく100  $\mu$ mol/L以下の場合をDと表す。

表1

VCAM阻害活性の測定結果

(IC50値  $\mu$ mol/L):  $100 \geq D > 20 \geq C > 4 \geq B > 0.8 \geq A$

実施例	$\alpha 4\beta 7$
1	D
2	A
3	B
5	A
6	D
7	D

上記から明らかのごとく新規フェニルプロピオン酸誘導体は優れた $\alpha 4$ インテ

グリン阻害活性を示した。

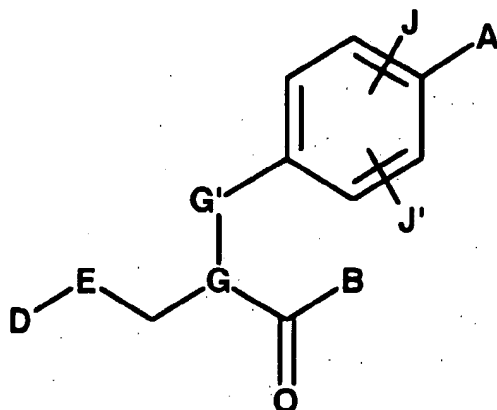
本発明の新規フェニルプロピオン酸誘導体は優れた $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を示した。従って本発明の新規フェニルプロピオン酸誘導体は $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶のいずれかの治療剤または予防剤を提供するものであり、上記炎症性腸疾患としては、クローン病及び潰瘍性大腸炎が含まれる。

本発明化合物は、 $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を示し、かつ、血漿中での安定性に優れ、有用である。

また、本発明化合物は、経口投与時の血中濃度あるいはバイオアベイラビリティーが高く、経口剤として有用である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



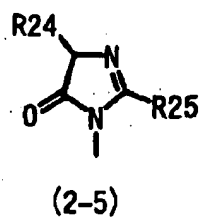
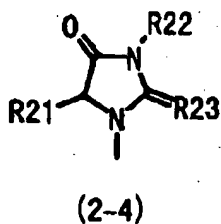
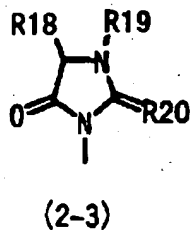
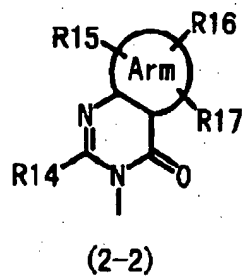
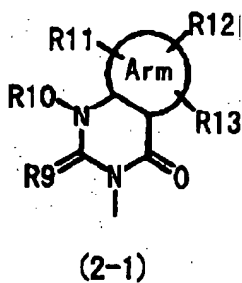
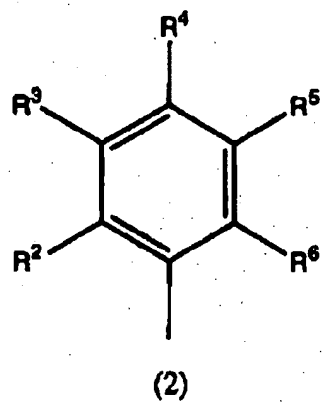
(1)

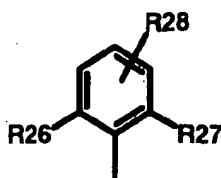
[式中、Aは、下記一般式(2-1)～(2-6)、 $-\text{NR}_1-\text{Z}$ 、 $-\text{NR}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}$ 、 $-\text{NR}_1-\text{SO}_2-\text{Z}$ 、 $-\text{NR}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Z}$ 、 $-\text{NR}_1-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-\text{Z}$ のいずれかを表し、

ここで、 $\text{R}_1$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、 $\text{R}_1$ と $\text{Z}$ は結合して環を形成してもよく、場合により環中に1個または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでもよい。

$\text{Z}$ は下記一般式(2)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換

された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基のいずれかを表し





(2-6)

(式中、R2～6、R10～17、R21、R22、R24～28はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

Armはベンゼン環、または酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ環状アルキル基又は芳香環である。

R9、R20及びR23はそれぞれ同じでも異なってもよく、酸素原子、置換又は無置

換のイミノ基、または硫黄原子を表す。

R18とR19はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルケニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルケニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、置換または無置換アミノ低級アルキル基のいずれかを表し、また、R18とR19は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、また、この環の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。）

Bはヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基、アミノ基、

低級アルキルアミノ基のいずれかを表し、

Dは低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基のいずれかを表し、これらは置換基を有していても良い。

Eは C=O、CHOH のいずれかを表し、

G-G'は CH-CH<sub>2</sub> または C=CH を表す。

J及び J' はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表す。]

2. 式中、

Aが一般式（2-1）～（2-6）で表される基、-NR<sub>1</sub>-Z、-NR<sub>1</sub>-C(=O)-Z、-NR<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-Zのいずれかで表される基、

Zが一般式（2）で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、一般式（2）で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、

Bがヒドロキシ基、低級アルコキシ基のいずれかで表される基、

Dが低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基でこれらは置換基を有していても良く、これらのいずれかで表される基である請求項1記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

3. 式中、Eが C=Oを表し、G-G'が CH-CH<sub>2</sub> を表す請求項1記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

4. 式中、J及びJ' がそれぞれ水素原子である請求項2記載のフェニルプロピ

オン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

5. 式中、Aが一般式(2-1)～(2-6)で表される基である請求項4記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

6. 式中、Aが $\text{-NR1-C(=O)-Z}$ で表される基である請求項4記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

7. 式中

Aが一般式(2-1)～(2-6)で表される基、 $\text{-NR1-Z}$ 、 $\text{-NR1-C(=O)-Z}$ 、 $\text{-NR1-SO2-Z}$ のいずれかで表される基、

Zが一般式(2)で表される基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、一般式(2)で表される基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかで表される基、

Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかで表される基

Eが $\text{C=O}$ で表される基、

G-G'は $\text{CH-CH2}$ であり、

J及びJ'はそれぞれ水素原子であり、

Dがアリール基、ヘテロアリール基で置換基を有していても良く、これらのいずれかで表される基である請求項1記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

8. 式中、Aが式(2-1)～(2-6)のいずれかで表される基である請求項7記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

9. 式中、Aが $\text{-NR1-C(=O)-Z}$ で表される基、

Zが一般式(2)で表される基(式中、R2、R3、R4、R5、R6がそれぞれ同じでも



異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子で表される基)、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、ヘテロアリール基のいずれかで表される基である請求項7記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

10. 式中、Aが式(2-1)で表される請求項8記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

11. 式中、Dが置換基を有してもよいアリール基若しくはヘテロアリール基である請求項8記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

12. 式中、Dが置換基を有してもよいアリール基若しくはヘテロアリール基である請求項10記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

13. 式中、Dが2位および6位に置換基を有するフェニル基若しくはピリジル基であり、その置換基がハロゲン原子若しくは低級アルキル基である請求項12記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

14. 式中、Aが式(2-1)で表され、Armがベンゼン環、R9が酸素原子、R10が低級アルキル基、R11~R13が水素原子、ハロゲン原子、置換又は無置換アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、水酸基、又は低級アルコキシ基のいずれかである請求項1記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

15. 式中、Aが式(2-1)で表され、Armがベンゼン環、R9が酸素原子、R10が低級アルキル基、R11~R13が水素原子、ハロゲン原子、置換又は無置換アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、水酸基、又は低級アルコキシ基のいずれかである請求項7記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

16. 式中、Aが式(2-1)で表され、Armがベンゼン環、R9が酸素原子、R10が低級アルキル基、R11~R13が水素原子、ハロゲン原子、置換又は無置換アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、水酸基、又は低級アルコキシ基のいずれかである請求項13記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
17. 請求項1~16のいずれか1項記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。
18. 請求項1~16のいずれか1項記載のフェニルプロピオン酸誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha$ 4インテグリン阻害剤。
19. 請求項1~16のいずれか1項記載のフェニルプロピオン酸誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha$ 4インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。
20. 請求項1~16のいずれか1項記載のフェニルプロピオン酸誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするリウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移又は移植拒絶のいずれかの治療剤または予防剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07543

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C275/42, C07D239/80, A61K31/235, 31/517, A61P1/00,  
1/04, 3/10, 9/00, 9/10, 11/06, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00,  
35/00, 35/04, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C275/42, C07D239/80, A61K31/235, 31/517, A61P1/00,  
1/04, 3/10, 9/00, 9/10, 11/06, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00,  
35/00, 35/04, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN (CA, REGISTRY)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/15096 A1 (Bayer Corp.), 23 May, 1996 (23.05.96), Example 182 & EP 790974 A1 & JP 10-509146 A	1-5, 7, 8, 17
A	WO 99/10313 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG), 04 March, 1999 (04.03.99), Full text & EP 1005446 A1 & JP 2001-514163 A	1-20
A	WO 99/36393 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 22 July, 1999 (22.07.99), Full text & EP 1049662 A1 & JP 2002-509131 A	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 August, 2002 (27.08.02)

Date of mailing of the international search report  
10 September, 2002 (10.09.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/07543

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/05223 A2 (Zeneca Ltd.), 03 February, 2000 (03.02.00), Full text & EP 1133484 A2 & JP 2002-521375 A	1-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/07543**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-4, 6, 7, 17-20  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claims 1-4, 6, 7, 17-20 are inadequately supported by the description and thus do not comply with the requirement as provided for in PCT Article 6. Therefore, no relevant proper prior art can be pointed out.  
(continued to extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The description does not concretely disclose compounds wherein A is -NR1-Z, -NR1-CO-Z (wherein Z is not a group represented by the general formula (2), aryl, or heteroaryl), -NR1-SO<sub>2</sub>-Z, -NR1-CO-NH-Z (wherein Z is not a group represented by the general formula (2), aryl, or heteroaryl), or -NR1-CS-NH-Z, and no concrete compounds having such substituents can be found among the known compounds which have  $\alpha$ 4 integrin inhibiting activity and similar structures (WO99/10313, WO99/36393).

Additionally, compounds capable of interacting with acceptors or the like are generally limited to those specified in volume, functional group, hydrophilicity or phobicity, and electron configuration.

Thus, it is unclear whether the compounds having the above substituents exhibit  $\alpha$ 4 integrin inhibiting activity or not, and the compounds are therefore inadequately supported by the description.

Accordingly, no proper prior art which is relevant particularly to the inventive step can be pointed out about compounds of claims 1-4, 6, 7, and 17-20 having the above substituents.

This international search report has been established except for the compounds having the above substituents and medicines containing the same.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C275/42, C07D239/80, A61K31/235, 31/517, A61P1/00, 1/04, 3/10, 9/00, 9/10, 11/06, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 35/00, 35/04, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C275/42, C07D239/80, A61K31/235, 31/517, A61P1/00, 1/04, 3/10, 9/00, 9/10, 11/06, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 35/00, 35/04, 37/00, 37/06, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
STN (CA, REGISTRY)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/15096 A1 (BAYER CORPORATION) 1996. 05. 23, 実施例182 & EP 790974 A1 & JP 10-509146 A	1-5, 7, 8, 17
A	WO 99/10313 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 199 9. 03. 04, 全文 & EP 1005446 A1 & J P 2001-514163 A	1-20
A	WO 99/36393 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 19 99. 07. 22, 全文 & EP 1049662 A1 &	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 08. 02

国際調査報告の発送日

10.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

4H

9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-509131 A  WO 00/05223 A2 (ZENECA LIMITED) 2000. 0 2. 03, 全文 & EP 1133484 A2 & JP 2 002-521375 A	1-20



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-4, 6, 7, 17-20 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
請求の範囲 1-4, 6, 7, 17-20 は、明細書により十分な裏付けがなされておらず、PCT 第6条に規定する要件を満たしていないため、関連のある適切な先行技術を指摘することができない (最後の頁に続く)。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第I欄2.の続き)

明細書には、Aが $-NR1-Z$ 、 $-NR1-CO-Z$  (Zが一般式(2)で表される基、アリール基またはヘテロアリール基でないもの)、 $-NR1-SO_2-Z$ 、 $-NR1-CO-NH-Z$  (Zが一般式(2)で表される基、アリール基またはヘテロアリール基でないもの)及び $-NR1-CS-NH-Z$ である化合物は明細書に具体的に記載されておらず、また、従来知られていた $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を有する構造類似の化合物(WO99/10313、WO99/36393)にも、このような基で置換された具体的な化合物はみあたらない。

しかも、通常受容体等と相互作用しうる化合物は、特定の大きさ、官能基、親水・疎水性、電子配置を有するものに限られる。

とすれば、上述の基を有する化合物が $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を有するか否か不明というほかなく、当該化合物につき明細書による十分な裏付けがなされているとはいえない。

したがって、請求の範囲1-4, 6, 7, 17-20の化合物のうち上述の基を有するものについては、関連のある(とりわけ進歩性に関連のある)適切な先行技術を指摘することはできない。

国際調査報告は、上述の基を有する化合物及びこれを含有する医薬を除いて作成した。